

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 41

LE TRAITEMENT
PAR LA
STREPTOMYCINE
DE LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE
de l'adulte

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 22 JUILLET 1949

PAR

BERNARD DELON

né à Lespignan (Hérault.) le 2 juin 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. GIRAUD, Professeur, *Président.*

BERT, Professeur.

BALMÈS, Agrégé.

CAZAL, Agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1949

LE TRAITEMENT PAR LA STREPTOMYCINE
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE
DE L'ADULTE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555602_0077

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 41

LE TRAITEMENT
PAR LA
STREPTOMYCINE
DE LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE
de l'adulte

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 22 JUILLET 1949

PAR

BERNARD DELON

né à Lespignan (Hérault.) le 2 juin 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse** {

MM. GIRAUD, Professeur, *Président*.
BERT, Professeur.
BALMÈS, Agrégé.
CAZAL, Agrégé.

} *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1949

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale..	BAUMEL.
Microbiologie	CARRERE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie.....	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES.
Thérapeutique et clinique de maladies infect.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale...	ROUX.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales.....	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
—	BOULET.
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU.
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale.....	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	TRUC.
Clinique gynécologique.....	AIMES.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.....	TERRACOL.
Electro-radiologie.....	LAMARQUE.

Chargés de cours (Prof^r sans chaire) :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD.

Professeurs honoraires

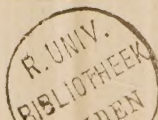
MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE, JEANBRAU, L. RIMBAUD, BOUDET

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.		MM.
Chimie.....	BENEZECH, <i>ch. f. ag.</i>	Neuro-chirurgie..... GROS, <i>agréé</i> .
Physiologie.....	LOUBATIERES, <i>agr.</i>	Clin. de la tuberc..... VIDAL, <i>professeur</i> .
Anatomie pathol.....	CAZAL, <i>agréé</i> .	Clin. gast-ent..... BAUMEL, <i>prof.</i>
Pharmacologie.....	HARANT, <i>prof.</i>	Pathologie chir..... LAPEYRIE, <i>agréé</i> .
Pharmacol. et théor..	SERRE, <i>agréé</i> .	— — — JOYEUX, <i>agréé</i> .
Médecine expériment.	PASSOUANT, <i>ch. d. f.</i>	— — — NEGRE, <i>agréé</i> .
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expériment... COURT, <i>ch. f. agr.</i>
— — —	SERRE, <i>agréé</i> .	Obstétrique..... COLL DE CARRERA,
Path. neurologique.	LAFON, <i>agréé</i> .	— — — <i>agréé libre</i> .
— respiratoire...	BALMES, <i>agréé</i> .	Stomatologie..... HOUPERT, <i>agréé</i> .

Agrégés en exercice

MM.		MM.
Physiologie.....	LOUBATIERES.	Neuro-psychiatrie... LAFON.
Chimie.....	BENEZECH, <i>ch. fonc.</i>	Chirurgie..... LAPEYRIE.
Médecine.....	BOUCOMONT.	— — — JOYEUX.
—	SERRE.	— — — NEGRE.
—	BALMES.	— — — COURT, <i>ch. fonc.</i>
—	CAZAL.	Neuro-chirurgie..... GROS.
—	PASSOUANT, <i>ch. d. f.</i>	Odonto-Stomatol... HOUPERT.



A MON PÈRE

dont je n'ai eu qu'à suivre l'exem-
ple et les conseils.

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS ET AMIS

B. D.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
LE PROFESSEUR G. GIRAUD

Chevalier de la Légion d'honneur,
Professeur de clinique médicale à
la Faculté de médecine de
Montpellier.

A MON MAITRE
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BALMÈS

Chevalier de la Légion d'honneur,
Hommage de respectueuse et vive
reconnaissance.

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

A MES MAITRES CIVILS ET MILITAIRES

B. D.

LE TRAITEMENT PAR LA STREPTOMYCINE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CRHONIQUE DE L'ADULTE

INTRODUCTION

Depuis la découverte de la streptomycine, en 1944, par les américains WAKSMAN, BUGIE et SCHATZ, les règles d'utilisation de ce précieux antibiotique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire se sont modifiées.

Depuis son introduction en France, au début de 1947, grâce à une production sans cesse croissante du médicament, l'expérience s'est accrue largement dans la façon de fixer les indications et les diverses modalités d'application.

Les premiers résultats publiés par les auteurs français, en février 1948, rapportaient surtout les succès et les échecs observés dans les cas considérés alors comme des indications majeures : tuberculoses méningées, miliaires et laryngées.

Pourtant des essais d'utilisation ont eu lieu dès le début dans la tuberculose pulmonaire non miliaire, et les résultats enregistrés ont été confirmés dans la suite avec l'utilisation plus vaste de la streptomycinothérapie. A savoir, l'action de la streptomycine sur les formes récentes, même étendues, les tuberculoses pul-

monaires aiguës ou subaiguës, les flambées de la tuberculose pulmonaire chronique. P. MOLLARET attirait déjà l'attention sur la notion de vascularisation des lésions, mais, devant une expérience encore réduite, concluait que « la sagesse est d'attendre une expérimentation plus grande ».

Alors que R. DAMADE (Bordeaux) n'observe jamais d'amélioration dans les formes cavitaires, J. FOUQUET, à la Salpêtrière, note, à côté d'échecs certains, « des améliorations imprévisibles de cavernes, la régression de lésions anciennes ». Pour cet auteur comme pour P. MOLLARET, les échecs tiennent aux oblitérations vasculaires qui sont la caractéristique anatomique des tuberculoses chroniques, cavitaires ou fibreuses.

D'Amérique, nous parvenaient les échos d'une utilisation de la streptomycine plus ancienne, ayant plus de deux ans de recul et portant sur de très nombreux cas.

Toujours l'attention est attirée sur le fait que la streptomycine est « un médicament très difficile à manier en phthisiologie ». Les résultats en sont le plus souvent imprévisibles sur les lésions fibro-caséuses : on peut assister à la fermeture de cavités, à la régression d'infiltrations, ou se heurter à une absence totale de toute modification. Déjà sont mis en avant, pour expliquer cette variabilité d'effets, le type anatomopathologique de la lésion, la sensibilité à la streptomycine paraissant surtout liée à l'élément inflammatoire de cette lésion ; l'état des bronches ou des bronchioles, et le développement d'une streptomycino-résistance des bacilles en cause, que l'on pourrait peut-être réduire ou éviter en écourtant au maximum la durée des cures : six semaines ou moins, et en utilisant des chimiothérapies combinées : sulfones, acide para-aminosalicylique...

Partout est mise en évidence cette opinion universellement admise que restent toujours valables et gardent leur importance primordiale les thérapeutiques qui ont fait depuis longtemps leurs preuves : cure sanatoriale, collapsothérapie médicale ou chirurgicale.

Les travaux sur le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte par la streptomycine, qui paraissent nombreux depuis le début de cette année, montrent l'intérêt que tous les auteurs ont attaché à cette étude ; et c'est surtout à propos de cette forme que se pose le problème de l'efficacité et de la valeur thérapeutique de l'antibiotique. Les chirurgiens, dans leur domaine qui s'étend chaque jour en tuberculose pulmonaire, ont encore accru, en utilisant largement la streptomycine, les possibilités de la collapsothérapie chirurgicale. Les médecins ont recherché, à propos de chaque malade, quels pouvaient être les avantages et les inconvénients de son utilisation.

A la clinique médico-chirurgicale Laënnec, comme dans les centres de physiologie et comme dans de nombreux sanatoriums, une expérience déjà grande, puisque portant sur 125 cas, et ancienne puisque remontant à plus d'un an, a été faite. C'est celle-ci que nous nous proposons de rapporter dans cette étude ; et à propos des faits observés nous nous efforcerons de réaliser une synthèse avec les résultats obtenus par ailleurs d'où puisse se dégager une opinion commune. Nous envisagerons pour cela successivement les problèmes de traitement posés par l'utilisation de la streptomycine, les résultats obtenus et les possibilités de celle-ci, soit isolée au cours de la tuberculose ulcéro-caséeuse commune, soit associée aux moyens d'action thérapeutique déjà connus : collapsus médical, chirurgical et exérèse.

De l'expérience de chacun mise en commun sortiront des enseignements précieux sur la streptomycinothérapie qui, mieux connue et mieux appliquée, constituera une arme antituberculeuse plus sûre et plus efficace.

CHAPITRE PREMIER

LES PROBLÈMES POSÉS PAR LA TECHNIQUE DU TRAITEMENT

Pour bien conduire un traitement streptomycinique, il faut connaître la posologie du médicament et les dangers auxquels expose son utilisation ainsi que les moyens variés d'y porter remède.

La posologie.

Les idées se sont modifiées depuis l'emploi de la streptomycine, tant dans les doses quotidiennes que dans la durée du traitement et la répétition des injections. Seul demeure indiscuté le mode d'administration général qui est toujours la voie intra-musculaire.

1° *La dose quotidienne.* — Au début, les doses employées étaient relativement élevées : 2 grammes par jour en moyenne, 3 gr. même pour certains auteurs, avec possibilité d'augmenter encore les doses si rapidement une amélioration n'intervenait pas. A l'heure actuelle, la dose la plus utilisée pour le traitement par voie générale est celle de 1 gr. par jour. Quelques auteurs, MATTEI en particulier, restent fidèles à la dose de 2 gr. quotidiens qui leur paraît nécessaire, sans risquer davantage les accidents toxiques ou l'apparition d'une streptomycino-résistance.

Mais d'autres, sous l'influence des Américains, disent se contenter d'une dose de 0,50 gr. ou 0,60 gr. (L. CANNAVO). Il existe enfin des modalités particulières d'application ; celle qui consiste, par exemple, à donner au début 2 gr. par jour jusqu'à 50 gr., puis 1 gr. 50 jusqu'à 150 ou 200 gr., et lors de l'interruption du traitement 1 gr., puis 0,50 gr. pendant les six derniers jours (ISEMEIN).

Les localisations pleurales du processus tuberculeux demandent une technique spéciale qui est l'injection directe de la streptomycine dans la cavité séreuse. Les doses le plus souvent utilisées varient de 0 gr. 10 à 0 gr. 30, quelquefois 1 gr.

2° *La durée du traitement.* — La question est aussi débattue. Le traitement des méningites et des formes miliaires aiguës avait habitué à une utilisation prolongée de la mycothérapie.

On peut dire qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de règle fixe pour interrompre un traitement. Certaines formes réagissent assez vite alors que d'autres, formes fibro-caséuses en particulier, réclament une action prolongée.

Dans l'ensemble, il semble que l'on puisse s'en tenir, avec des doses relativement faibles, à un traitement relativement bref dont il est impossible de fixer à l'avance la durée : en moyenne un à trois mois.

Les auteurs américains reconnaissent « unanimement » (D. BRILLE, *Presse médicale*) le principe des cures courtes ne dépassant pas six semaines, un mois même pour quelques-uns.

Des essais ont été faits de traitements interrompus : une semaine par mois (HAYES), ou un jour par

semaine (BOGEN), ou une dose de 2 gr. en un jour tous les deux, trois, quatre ou cinq jours. Les résultats ont été comparables, la streptomycino-résistance plus rare.

Pour les auteurs anglais, l'effet maximum est atteint pendant le premier ou le deuxième mois ; et pour les formes autres que la miliaire ou la méningite, il serait dangereux de poursuivre plus de trois mois. A l'inverse, un traitement d'un mois ou moins serait inefficace.

En France, Ch. MATTEI utilise des traitements relativement longs, variables avec la forme anatomique. Avec une dose quotidienne de 2 gr., il poursuit jusqu'à 200 ou 250 gr. pour les infiltrats récents excavés ou non, 300 ou 360 gr. pour les lésions bilatérales étendues, et plus encore jusqu'à 400 ou 450 gr. dans les miliaires, même froides, dont l'avenir reste toujours grevé, malgré des signes évidents d'amélioration, d'une menace de localisation méningée.

3° *La répétition des injections.* — Comme pour la pénicilline, on a utilisé au début des injections répétées à intervalles réguliers pendant la journée, de manière à maintenir dans le sang un taux à peu près constant de streptomycine. Six injections, une toutes les quatre heures, étaient pratiquées dans les vingt-quatre heures.

On s'est aperçu peu à peu que, en dehors des inconvénients pour les malades et le personnel infirmier de piqûres multipliées, cette façon de procéder n'avait pas les avantages escomptés pour la concentration du sang et des tissus en antibiotique.

On est même allé jusqu'à dire que la toxicité du médicament était plus grande avec un plateau de con-

centration constante qu'avec des clochers intermittents.

Et, d'autre part, les essais pratiqués avec le subtosan et une dose de 0 gr. 50 n'ont donné que des résultats très inconstants. C'est pourquoi à l'heure actuelle on s'en tient dans la plupart des cas à deux injections intra-musculaires quotidiennes, une le matin, une le soir.

Les résultats publiés dans ce travail ont été presque tous obtenus, à la clinique médico-chirurgicale Laënnec, avec des doses quotidiennes de 1 gramme administrées en deux injections. Il nous est impossible de donner la longueur exacte d'un traitement puisque celle-ci est essentiellement variable ; on peut cependant en fixer la durée moyenne approximative à trois mois (100 à 110 grammes).

La toxicité. — Les accidents.

Dès le début de son utilisation, la streptomycine s'est révélée comme un médicament toxique.

Il convient de mettre à part tout d'abord les accidents observés parmi les membres du personnel infirmier qui manipulent le produit d'une façon habituelle : manifestations cutanées et oculaires du type eczémateux. Nous les avons également observés, et ils se sont révélés en général sans gravité et cédant lorsque la manipulation de l'antibiotique est interrompue, quitte d'ailleurs à les voir reparaître ensuite.

Nous signalerons aussi la possibilité d'ictères, décrits par Ch. MATTEI, TRISTANI et C. MATTEI, que ces auteurs attribuent à une double origine possible : ou à l'action du produit sur un foie fragilisé, l'ictère apparaissant loin de la période de sensibilisation et toujours

après des doses élevées, ou à la transmission d'un virus ictérigène par la seringue. D'où la précaution indispensable d'utiliser une seringue par malade.

De toutes les réactions décrites au cours de la streptomycinothérapie, certaines sont banales par leur fréquence (nausées, vertiges, troubles de l'accommodation) ; d'autres, généralement sans gravité, sont plus rares.

Ces dernières correspondent en général à des réactions de sensibilisation : fièvre, éruptions cutanées du type histaminique, prurit, éosinophilie sanguine à un taux moyen de 10 %, crises d'intolérance gastro-hépatique.

Ces accidents nécessitent rarement l'interruption du traitement. Certains auteurs les ont améliorés par l'administration d'antihistaminiques. Des injections intra-veineuses de vitamine B 1 paraissent avoir sur les vertiges une influence favorable.

Plus sérieux sont les accidents de toxicité vraie, qui imposent dans certains cas l'arrêt de l'antibiotique. Ce sont d'abord les troubles cochléo-vestibulaires et optiques pouvant aller jusqu'à la surdité et la cécité définitives ; l'apparition d'une albuminurie, d'une dermite exfoliatrice, d'une agranulocytose ou d'une anémie aplastique.

A côté de ces incidents et accidents classiques, Ch. GERNEZ-RIEUX a signalé deux types particuliers : les encéphalopathies streptomyciniques, qui se caractérisent par un tableau convulsivo-confusionnel et peuvent être améliorées par une injection de novocaïne intra-artérielle ; d'autre part, des manifestations du type secondaire, telles que kérato-conjonctivites, pleurésies séro-fibrineuses, érythème noueux, survenant en plein terti-

Que faut-il conclure de l'étude de ces divers accidents ? Ceux-ci peuvent être pour la plus grande part évités avec les doses utilisées actuellement : 1 gr. par jour pendant un temps relativement court et en proportionnant la dose totale au poids du sujet à traiter.

Les troubles graves, en effet, sont surtout le fait des doses élevées et des traitements prolongés. Aucune contre-indication ne peut en être tirée ; leur connaissance nous incite toutefois à la prudence puisqu'il est impossible de les prévenir ni de les prévoir.

L'étude de composés chimiques proches de la streptomycine permettra peut-être d'en diminuer le nombre : l'utilisation de la dihydro-streptomycine en particulier, qui s'est révélée moins neurotoxique au laboratoire.

La streptomycino-résistance.

Comme pour les autres antibiotiques : sulfamides, pénicilline, on note, après un certain temps d'utilisation de la streptomycine, une apparition de la résistance des germes.

Nous ne parlerons pas des souches de B K naturellement résistantes dont l'existence certaine est pourtant rare, pour n'envisager que la streptomycino-résistance acquise.

Celle-ci se manifeste d'abord sur le plan clinique par un arrêt des progrès régulièrement constatés au début.

Cette résistance clinique est dans certains cas liée à une résistance bactérienne ; dans d'autres, elle en est indépendante. Lorsque la résistance bactérienne existe, elle entraîne toujours une résistance sur le plan clinique. Aussi importe-t-il de mesurer la sensibilité du germe à l'antibiotique avant, pendant et à la fin du

traitement. Nous ne saurions nous étendre sur les multiples méthodes qui visent à la mesure de cette résistance. Nous signalerons simplement qu'elles utilisent des milieux solides ou liquides — ces derniers plus employés ; et que la mesure se fait à partir de cultures préalablement isolées ou du produit pathologique lui-même. L'isolement de cultures pures demande un délai parfois long, quinze jours ou un mois environ ; mais il faut savoir aussi qu'en utilisant directement le produit on gagne en rapidité ce que l'on perd en précision.

Bacilles isolés ou non sont mis en présence de dilutions variables de streptomycine : 0,1 γ à 1.000 γ par cm^3 .

On admet de façon arbitraire (en se référant à la concentration de l'antibiotique dans le sérum sanguin) comme test de résistance *in vitro*, un taux de sensibilité supérieure à 10 γ par cm^3 .

Le mécanisme de cette streptomycino-résistance est mal élucidé. On peut invoquer, semble-t-il, pour l'expliquer, soit une adaptation du germe par acquisition de propriétés nouvelles, soit une variation spontanée et brusque n'ayant plus les caractères lents et insidieux de l'adaptation. Enfin aussi existe-t-il peut-être des souches multiples et s'opère-t-il une sélection entre des souches sensibles et d'autres initialement marquées par la possibilité de demeurer indifférentes.

Le problème qui se pose surtout est celui de la persistance et de la transmission de ce caractère acquis. Nous pourrions, si celle-ci existe, nous trouver, dans un avenir prochain, aux prises avec un nombre croissant sans cesse de souches résistantes.

Dans quelles proportions observe-t-on l'apparition de germes streptomycino-résistants ?

Chez l'homme, la dose utilisée et le rythme des injections ne semblent jouer qu'un rôle effacé ; intervient surtout la longueur du traitement.

Pour les auteurs américains, les souches résistantes après 120 jours de traitement existeraient dans la proportion de 70 %. La résistance ne se constitue jamais avant le trentième jour et atteint 50 % des malades après 60 à 90 jours de traitement.

A. MEYER et R. GALLAND pensent que le pourcentage est nettement plus faible et que la résistance s'établit plus tardivement.

D'après Pierre BOURGEOIS, R. GENEVRIER et VIC-DUPONT, on peut observer empiriquement :

- 10 % de cas où l'inactivité de l'antibiotique est totale ;
- 20 % des cas où apparaît une résistance acquise, relative ou absolue, plus fréquente après des traitements prolongés.

La notion de streptomycino-résistance est donc d'importance dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Nous concluerons en faisant nôtres les termes de A. MEYER et R. GALLAND : « On ne doit pas en (la streptomycino-résistance) exagérer la crainte, et il ne faut pas qu'elle arrive à freiner l'utilisation judicieuse du premier médicament antituberculeux dont l'action contre la tuberculose humaine soit manifeste. Il s'agit simplement de savoir poser les indications et régler la conduite de ce nouveau traitement. »

Les associations médicamenteuses.

Les succès thérapeutiques obtenus dans le traitement des maladies infectieuses ont encouragé les recherches dans le domaine des antibiotiques d'abord, de compo-

sés chimiques divers ensuite. On s'est surtout attaché au problème d'une chimiothérapie active de la tuberculose.

A l'heure actuelle, un certain nombre de composés sont utilisés, souvent avec succès, dans le traitement de cette maladie. Après les résultats obtenus par la streptomycine, leur association avec elle ou leur utilisation successive semblent ouvrir de nouveaux espoirs.

C'est d'abord l'*acide paraminosalicylique* (PAS), dont l'action antibiotique vis-à-vis du BK a été mise en évidence par les auteurs suédois, parmi lesquels LEHMANN, VALENTIN, E. SIEVERS. La synthèse chimique en a été réalisée à partir de l'acide salicylique par K.-G. ROSDALL, de Malmö.

Son administration, qui paraît sans danger et ne présente guère d'inconvénients que quelques troubles digestifs : diarrhée, douleurs abdominales diffuses, se fait par voie buccale, sous-cutanée, intra-musculaire, intra-veineuse ou intra-pleurale.

La cure semble surtout intéressante dans les tuberculoses cavitaires avec processus évolutif. L'état radiologique est souvent amélioré sans que d'ailleurs les cavernes puissent guérir totalement, et les signes généraux s'amendent rapidement : reprise de l'appétit, baisse de température, disparition des sueurs. Le PAS paraît sans grande efficacité dans les tuberculoses aiguës, granulies et méningite en particulier, pour lesquelles la streptomycine semble préférable.

Après l'acide para-aminosalicylique, nous avons pu utiliser les *sulfones*, qui agissent toutes en libérant la sulfone-mère ou 4 - 4' diamino-diphényl sulfone. Leur activité et leur toxicité sont proportionnelles à la quantité de sulfone-mère qu'elles libèrent.

En dehors de leur utilisation locale pour les lésions chirurgicales, et si nous mettons à part leur emploi

dans la méningite tuberculeuse, les sulfones peuvent être utilisées dans la tuberculose miliaire et dans la tuberculose pulmonaire chronique.

La sulfone sera toujours employée en association avec la streptomycine, les doses de celle-ci pouvant alors être abaissées à 600 mgr. par jour. On utilise des comprimés dosés à 10 mgr. en répartissant la dose quotidienne (3 à 3,5 mgr. par kgr. et par jour) en quatre à six prises.

Le traitement sulfoné sera commencé dès le début du traitement à la streptomycine et sera continué au moins aussi longtemps que celui-ci.

A la clinique Laënnec, les premiers essais sont en cours de *préparations chaulmoogriques*, utilisées jusqu'à maintenant dans le traitement de la lèpre. On utilise ainsi la conjugaison des propriétés sensibilisatrices du chaulmoogra à l'égard des bacilles acido-résistants et des propriétés bactériostatiques de la streptomycine. Les quantités d'antibiotique peuvent alors être réduites à 30 ou 40 ctg.

On peut noter au cours du traitement une élévation thermique marquée.

Ainsi, après cette revue des composés agissant sur le bacille de Koch, nous saisissons toutes les possibilités qui s'ouvrent dans la chimiothérapie anti-tuberculeuse.

Nous connaissons bien la faculté qu'a le bacille tuberculeux de s'habituer rapidement aux agents chimiques ou biologiques qui s'opposent à sa croissance.

Le traitement, nécessairement long, des formes chroniques devra mettre en jeu successivement des agents thérapeutiques différents pour que la résistance de

groupe ne s'établisse pas. L'apparition de toute une série de substances chimiques faciles à produire, ayant une action sur la phtisie humaine et paraissant se compléter en agissant électivement sur certaines formes de la maladie, élargira le nombre des moyens déjà en notre possession pour lutter contre la tuberculose.

CHAPITRE II

LA STREPTOMYCINE

DANS LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE NON COLLABÉE

Les aspects cliniques et radiologiques sont divers, mais, quelle que soit la forme, la streptomycine exerce des effets généraux dont nous allons entreprendre maintenant l'étude.

Effets généraux de la streptomycine.

Ils sont à peu près constants, même dans les cas où aucune amélioration radiologique ne se produit (70 %). On les constate d'une manière précoce, précédant habituellement les modifications pulmonaires.

Nous signalerons d'abord le rôle des facteurs psychiques et particulièrement de la suggestion qui peuvent prendre une grande part dans l'action des médications anti-tuberculeuses. Pierre BOURGEOIS et ses collaborateurs, chez des malades désirant vivement être traités par la streptomycine, ont institué un semblant de traitement fait au milieu d'autres malades qui recevaient de l'antibiotique. Ils ont constaté, au bout de six semaines, dans huit cas sur huit, une amélioration des signes subjectifs ; sept fois sur huit une reprise de poids ;

une température heureusement modifiée dans deux cas, et une fois l'expectoration réduite des deux tiers.

Ils n'ont jamais constaté de modification radiologique concomitante indiscutable ni de modification bactériologique.

Ce sont ces deux examens seuls, bactériologique et radiographique dont il faut tenir compte pour apprécier l'activité d'un traitement contre la tuberculose.

Les modifications générales attribuées à la streptomycine sont d'abord des effets sur l'intoxication tuberculeuse. On observe assez rapidement une sensation d'euphorie, de bien-être, qui s'accompagne le plus souvent d'une chute de la température, d'un regain de l'appétit et des forces, d'une reprise quelques fois importante du poids. Le malade est désintoxiqué.

On constate en même temps au laboratoire une baisse de la vitesse de sédimentation sanguine.

Chez des malades ayant une expectoration abondante, celle-ci est, dans certains cas, tarie, dans d'autres notablement diminuée. L'élimination de bacilles est elle-même influencée. On observe au microscope des agglutinats de bacilles en nombre variable, quelque fois très nombreux. Après quoi, l'expectoration peut se stériliser, même dans des formes cavitaires importantes.

Ces effets sont souvent plus nets dans les formes à début aigu, forme pneumonique lobaire par exemple, où l'on voit des retours de température à la normale sans que l'état local pulmonaire soit notablement changé. La streptomycine a refroidi le processus qui est devenu désormais chronique et par conséquent plus accessible à d'autres thérapeutiques.

Le tableau clinique lui-même, est susceptible de se modifier sous l'action de l'antibiotique : disparition des

bruits humides à l'auscultation ou diminution des signes de condensation à la percussion.

Il nous a paru logique de donner en premier lieu les résultats obtenus dans ces formes de début si fréquentes de la tuberculose tertiaire chronique de l'adulte que sont les infiltrats récents.

Action sur les infiltrats récents.

Nous avons pu traiter par la streptomycine huit malades qui montraient à l'examen radiologique une infiltration tuberculeuse récente, et obtenu six fois un bon résultat, une fois un résultat médiocre, une fois un résultat partiel, le traitement étant encore en cours.

La streptomycine a donc donné dans les infiltrats récents des résultats très encourageants. Essayons d'en rechercher les raisons.

L'antibiotique étant transporté par voie sanguine, il faut que les lésions, pour être influencées par celui-ci, ne présentent pas d'altérations vasculaires graves ou étendues. Nous insistons d'emblée sur cette notion de *vascularisation*, essentielle pour expliquer les échecs et les succès de la streptomycine.

Dans les infiltrations, et avant la caséification, on ne rencontre pas d'altérations vasculaires importantes, mais au contraire un état de congestion du parenchyme pulmonaires avec dilatation des capillaires. Il s'agit de lésions jeunes dans lesquelles les remaniements caséeux ou fibreux n'ont pas eu le temps de se faire.

De plus, la tuberculose étant encore à son début, l'état général du sujet est peu touché ; condition favorable supplémentaire car l'efficacité de la streptomycine, médicament antibiotique, suppose un certain potentiel défensif du sujet.

Nous avons choisi parmi les observations d'infiltrations récentes que nous avons pu étudier celle qui nous paraît la plus typique.

OBSERVATION N° I

M. O... Début gripal hémoptoïque en avril 1948. A la radiographie, présence d'une infiltration diffuse d'allure congestive du lobe supérieur droit. BK +.

Streptomycine : du 20 juin au 25 août 1948, 3 gr., puis 2 gr., puis 1 gr. par jour jusqu'à un total de 220 gr.

Nettoyage presque total des lésions.

Reprise de l'état général. Sédimentation normale. BK 0.

Les infiltrats récents excavés qui, eux aussi, sont favorablement influencés par la streptomycinothérapie posent un problème différent qui est celui du collapsus à instituer.

Ce problème sera envisagé de plus près lorsque nous étudierons les rapports de la streptomycine et de la collapsothérapie.

Disons cependant tout de suite « qu'un pneumothorax nettement indiqué et *réalisable* doit être créé sans la moindre arrière pensée infiniment dangereuse que la streptomycine aurait pu l'éviter. Par contre, l'impossibilité pratique, la discussion d'une opportunité ou le souci d'un risque conduisent à supputer l'appoint de la streptomycine à titre d'adjuvant, ou incitent à lui demander une action préventive » (P. SIMONIN).

Action sur les tuberculoses infiltratives diffuses.

Cinq de nos malades ont présenté une forme de ce genre et ont été traités par la streptomycine. Nous avons obtenu chez eux trois fois un bon résultat, un résultat médiocre et un échec.

Par conséquent, dans l'ensemble, des résultats encourageants.

La tuberculose infiltrative diffuse prête, du point de vue de la streptomycothérapie, à des considérations analogues à celles qui ont été soulevées à propos des infiltrats récents. Ce sont « des lésions fraîches, apparues en même temps ou tout au moins à de très courts intervalles » (A. DUFOURT), et de plus leur origine hémogène est probable.

Sous l'angle de la collapsothérapie, le problème est aussi le même. Des lésions de ce type, autrefois traitées par le collapsus ou la cure sanatoriale, suivant leur étendue, leur répartition dans les poumons ou leur évolutivité, bénéficient dans certains cas de l'antibiotique et dans d'autres de l'institution immédiate d'un pneumothorax artificiel.

OBSERVATION N° II

Mme M... Tuberculose post-pleurétique bilatérale ayant débuté en décembre 1948.

A la radiographie, forme infiltrative diffuse. BK +. Apyrexie.

Streptomycine : 80 gr.

Nettoyage radiologique important. Etat général non modifié. Sédimentation toujours accélérée.

Action sur les tuberculoses pneumoniques.

Nous en avons observé cinq cas dans le service du professeur BALMÈS, à type de lobite supérieure droite qui est la localisation de beaucoup la plus fréquente.

L'aspect radiologique en est bien connu : ombre d'aspect lobaire, à limite inférieure scissurale nette et respectant en général l'extrême sommet ; aspect mieux individualisé encore en position transverse.

L'évolution clinique est habituellement aiguë ou subai-

guë, avec température à 38° ou 38°5 dans les cas que nous avons pu observer. La fonte cavaire s'effectue souvent très vite ; une fois ulcérées, les lobites évoluent vers la stabilisation, la généralisation ou la fibrose rétractile.

En quoi la streptomycine modifie-t-elle une évolution assez souvent fâcheuse ? Des cinq cas traités, un s'est avéré comme un échec complet, un autre a évolué vers une amélioration générale et locale, et les trois autres vers la stabilisation et la reprise de l'état général, donnant ainsi la possibilité d'envisager peut-être pour plus tard une collapsothérapie chirurgicale.

L'antibiotique, sans amener de résultat local, a réduit à la chronicité ces formes à potentiel évolutif élevé, et sans doute empêché une extension pulmonaire des lésions.

Pour expliquer l'échec local, il suffit de rappeler les deux caractéristiques de ces formes pneumoniques. D'une part, la caséification massive rapide des nodules conglomérés qui constituent un seul bloc, d'autre part, l'altération, moins rapide, des artères par dégénérescence caséuse, sans réaction notable conjonctivo-vasculaire, scléreuse ou fibreuse.

Ce sont les « déserts vasculaires » de SAÏDMAN, et le type de la lésion anatomique irréversible, par conséquent inaccessible à la streptomycine.

L'indication tient surtout à la gravité particulière de la maladie et à la recherche d'une stabilisation qui permettra des interventions thérapeutiques futures.

Notons que dans un cas, nous n'avons observé d'amélioration qu'après un temps assez long de traitement.

OBSERVATION N° III

M. R... Début de la maladie en décembre 1947, par des signes d'imprégnation tuberculeuse, température élevée, absence de BK.

Constatation radiologique d'une image de lobite supérieure droite en voie d'excavation. Celle-ci est importante et rapide.

Streptomycine : traitement entrepris en juillet 1948, à la dose de 2 gr., puis 1 gr. 5, puis 1 gr. par jour. Arrêt en janvier 1949 avec un total de 170 grammes.

Etat local : Excavation rapide malgré la streptomycine et extension au côté gauche par un semis micronodulaire.

Température normale. S : 6-15. Reprise de poids de 72 à 77 kilogrammes.

Un traitement à l'acide PAS est entrepris.

Action sur la tuberculose ulcéro-caséuse ou fibro-caséuse commune.

Les tableaux cliniques et radiologiques en sont très divers à cause de la multiplicité de ses formes anatomiques, de ses possibilités évolutives progressives ou régressives, de l'état général du malade qui dépend de sa plus ou moins grande résistance à l'infection tuberculeuse, résistance qui, on le sait, fait intervenir la notion si importante de terrain.

L'indication d'un traitement entrepris a été justifiée par des éventualités variées : indication laryngée d'abord, qui nous a permis, tout en suivant l'amélioration habituelle de la laryngite, d'observer les modifications éventuelles au niveau du poumon ; indication aussi visant à juguler une de ces poussées évolutives fréquentes au cours de la tuberculose fibro-caséuse chronique.

Nous entrons enfin dans le cadre de toutes ces formes ulcérées plus ou moins étendues s'accompagnant de lésions d'ensemencement bronchogène homo ou controlatéral, ou d'un granité posthémoptoïque, ou de lésions

exsudatives situées soit autour des cavités pulmonaires, soit à distance de celles-ci.

L'usage de la streptomycine permet de penser qu'un nettoyage de toutes ces lésions d'accompagnement se fera et que l'établissement d'un collapsus qui dépendait jusqu'à maintenant des résultats de la cure de repos ou de médications d'action incertaine, pourra être envisagé souvent dans d'excellentes conditions.

Les lésions ulcéreuses primitives se trouvent généralement dans la région des sommets, plus fréquemment dans les zones rétro et sous-claviculaires que dans l'apex proprement dit.

L'envahissement des champs pulmonaires à partir des foyers primitifs se fait suivant différentes modalités.

C'est d'abord l'extension sur place qui aboutit à la formation de systèmes cavitaires parfois très étendus ; ensuite l'invasion lymphatique descendante, plus rarement de petites disséminations sanguines par du mécanisme identique à celui des tuberculoses miliaires ; enfin et surtout par dissémination bronchique de matériel infectant : lésions broncho-pneumoniques localisées ou pseudo-lobaires, essaimage micronodulaire de tout le poumon malade ou du poumon opposé...

Cesensemencements secondaires aux lésions des lobes supérieurs sont bien plus fréquents dans le poumon opposé que dans le poumon malade ; ils se font le plus souvent (76 % d'après A. DUFORT) d'un lobe supérieur à l'autre.

Ce mode de propagation au niveau des poumons de l'infection tuberculeuse pose le problème, qui nous paraît essentiel en regard de l'efficacité de la streptomycine, de la bilatéralité primitive ou bilatéralisation des lésions.

La tuberculose est-elle d'emblée bilatérale ou bien a-t-elle une lésion primitive unilatérale donnant naissance, par des mécanismes divers, à des lésions d'extension disséminées ?

Ainsi le tableau radiologique change depuis la caverne isolée en tissu sain jusqu'aux tuberculoses ulcéro-caséuses les plus étendues avec lésions d'ensemencement bronchique, en passant par la tuberculose ulcéro-caséuse pure uni ou bilatérale sans foyers d'accompagnement.

Peut-être pourrait-on expliquer ainsi l'action si variable, et souvent imprévisible, de la streptomycine !

Il nous a paru que les lésions exsudatives et nodulaires d'accompagnement sont régulièrement influencées par l'antibiotique, tandis que l'action sur les lésions cavitaires, anciennes ou récentes, est essentiellement variable.

a) *Cavités isolées en tissu sain.* — Nous n'en avons observé qu'un cas ; il a eu, sous l'influence de la streptomycine, une évolution extrêmement favorable, puisque la cavité est devenue radiologiquement invisible.

OBSERVATION N° IV

Mme B... Tuberculose excavée du sommet gauche, sans infiltrations péricavitaires.

PNO impossible. BK +. Lésions laryngées.

Streptomycine : 1 gr. 5 par jour jusqu'à un total de 64 gr. 5.

Cavité invisible à la radiographie. Disparition des BK. Reprise de l'état général. Amélioration laryngée.

Ainsi sans aucun doute, la streptomycine est susceptible d'agir, dans certaines conditions, sur les lésions cavitaires. Envisageons maintenant les conditions de cette efficacité qui se manifeste au mieux sur les excavations récentes sans infiltration péricavitaire.

Deux mécanismes peuvent être invoqués pour l'expliquer :

1^o MÉCANISME BRONCHIQUE.

Les lésions bronchiques siégeant au niveau des bronches de drainage sont fréquentes chez les tuberculeux cavitaires. La bronche s'infecte ou par sa surface au contact de sécrétions virulentes provenant des lésions pulmonaires, ou par voie lymphatique, la plus fréquente, ou sanguine.

On observe au bronchoscope une muqueuse congestionnée, œdématisée, avec ou non présence de tubercules.

La diminution du calibre de la bronche par l'existence de ce cylindre inflammatoire et par la présence fréquente de sécrétions purulentes s'oppose, par un mécanisme de soupape, à l'affaissement de la cavité.

La streptomycine dont l'action bienfaisante sur les bronches est maintenant bien connue, rétablit la perméabilité aérienne.

D'où aussi les essais d'introduction directe endobronchique d'une solution alcalinisée d'antibiotique ; mais cette méthode n'est pas exempte d'inconvénients : (apparition d'œdème bronchique avec expectoration abondante et fièvre).

2^o ACTION SUR LA PAROI CAVITAIRE.

a) Cette paroi caverneuse est une membrane sans structure faite de caséum, de débris cellulaires, de leucocytes dégénérés et de bacilles tuberculeux. Autour d'elle, se trouve une couche plus ou moins dense avec des bandes de tissu fibreux, des amas cellulaires lymphoïdes, des cellules géantes et des vaisseaux oblitérés.

La streptomycine peut-elle agir sur cet ensemble de formations anatomiques ?

Il ne le semble guère puisque nous y avons noté des oblitérations vasculaires qui s'opposent à l'arrivée directe de l'antibiotique. Son action se fait seulement sentir sur les formations spécifiques de cette paroi, à vrai dire de peu d'importance.

Peut-on se reposer sur un résultat d'apparence brillante, obtenu à l'exclusion de toute collapsothérapie ?

« La cicatrisation radiologique *durable* des cavernes est rare : 9 % des cas », affirme Ch. GERNEZ-RIEUX.

Il ne s'agit pas de laisser passer l'heure de la collapsothérapie ; et il semble que la majorité des phtisio-logues se rangent à cette solution de prudence.

Nous avons connu de même la possibilité de guérisons spontanées de cavernes tuberculeuses sous l'influence du seul repos, par obturation de la bronche de drainage et bourgeonnement intra-cavitaire, mais aussi la fréquence des rechutes lorsque le résultat n'a pas été assuré par un bon collapsus.

b) *Tuberculose ulcéro-caséuse pure*. — Nous entendons simplement par là les cavernes pulmonaires qui ne s'accompagnent pas de lésions nodulaires.

Il s'agit de lésions contemporaines dans les deux poumons ou de lésions qui se sont succédées par bilatéralisation : soit localisation unilatérale ancienne étendue, fixée, avec évolution contro-latérale récente pour laquelle on peut espérer un retour à l'état antérieur, soit évolution tuberculeuse récente et étendue intéressant d'emblée les deux champs pulmonaires.

La tuberculose revêt dans ces cas les types cliniques classiques des formes envahissantes : forme chronique fibro-caséuse ou caséo-fibreuse suivant que prédomine l'élément caséux ou l'élément fibreux, forme envahissante aiguë ou phtisie galopante.

De ces formes caséuses pures traitées par le streptomycine nous avons observé 30 cas : sous l'effet du traitement, 9 se sont partiellement améliorés, 21 ont été des échecs complets.

Tout ce que nous avons dit plus haut des cavités en tissu sain est valable aussi pour toutes ces formes ; mais ici les résultats partiels obtenus ont été surtout le nettoyage des infiltrats péri-cavitaires plus que des réductions de cavernes.

Au facteur bronchique, qui jouait seul ou presque dans les cavités isolées, s'ajoute ici l'action sur le parenchyme péri-lésionnel.

Celui-ci, envahi par les processus congestifs et sclérosants, perd l'élasticité et la souplesse qui sont la caractéristique anatomique du tissu pulmonaire normal. De plus, à ces infiltrations, s'ajoutent des altérations bronchiques et des atélectasies localisées. Suivant l'importance de l'un ou l'autre de ces processus, la streptomycine exerce une action variable.

Localement, elle peut agir en décongestionnant ce parenchyme péri-lésionnel, qui reprend alors ses qualités de rétractilité indispensables à la fermeture des cavernes.

Par son action anti-biotique, elle arrête le développement du bacille et la destruction tissulaire par les toxines microbiennes.

Le processus envahissant, chronique ou aigu, peut donc être stoppé par elle.

Mais le traitement n'aboutit souvent qu'à une simple amélioration. Il sera nécessaire de compléter par la collapsothérapie une guérison que la streptomycine a grandement amorcée.

La reprise de l'état général, la diminution de l'expectoration, la régularisation de la courbe thermique

seront autant d'éléments favorables pour l'instituer dans de bonnes conditions.

c) *Tuberculose ulcéro-caséeuse associée à des lésions de dissémination bronchogène.* — Ces lésions de dissémination prennent généralement le type nodulaire, avec des nodules de grosseur variable, plus ou moins serrés, occupant une étendue variable : dissémination bronchogène discrète homo- ou contro-latérale, ou dissémination massive.

Il peut s'agir encore de lésions post-hémoptoïques, caractérisées par un granité d'un ou des deux poumons, image réalisée par la projection dans les alvéoles de sang contenant des bacilles tuberculeux virulents.

Pour toutes ces lésions on pourrait, sous l'influence du repos, espérer une régression spontanée ramenant les poumons à leur état antérieur. Mais une telle évolution demanderait un temps plus ou moins prolongé, même pour un granité post-hémoptoïque dont la durée moyenne varie de six à dix-huit mois (LE SEACH).

Et, de plus, l'expectative expose le malade à une menace d'évolution défavorable qui compromettrait définitivement les chances de guérison.

La streptomycine permet, dans un bon nombre de cas, le nettoyage de ces lésions d'association.

Sur les 38 cas qu'il nous a été donné d'observer dans le service de M. le professeur BALMÈS, 25 fois (65 %) un nettoyage s'est produit, les 13 autres cas ayant été des échecs complets du point de vue local.

Les 25 malades améliorés ont un avenir différent suivant que les lésions cavitaires initiales étaient uni- ou bilatérales.

Dans les cas unilatéraux, on peut penser qu'un trai-

tement collapsothérapique médical ou chirurgical amènera la guérison.

OBSERVATION N° V

M^{lle} A... Tuberculose pulmonaire ulcéreuse du sommet gauche, constatée en juillet 1948, accompagnée d'un ensemencement post-hémoptoïque diffus des deux champs pulmonaires du type micro-nodulaire et trabéculaire.

Streptomycine : 1 gr. par jour du 4 novembre 1948 au 10 mars 1949, avec un total de 120 grammes.

Nettoyage très important des infiltrations nodulaires qui permet la création d'un pneumothorax impossible jusqu'alors par suite de la diffusion des lésions.

OBSERVATION N° VI

M. F... Tuberculose pulmonaire ayant débuté en août 1945 par des signes d'imprégnation.

Constataion à la radiographie d'une infiltration diffuse ulcérée de la région rétroclaviculaire, sousclaviculaire et axillaire supérieure gauche.

Images de dissémination bronchique dans la région parabronchique externe supérieure gauche.

A droite, scissurite d'aspect cicatriciel et marbrures.

Streptomycine : 191 gr. du 5 novembre 1948 au 12 mars 1949.

Nettoyage important des infiltrations diffuses du sommet gauche. Persistance de petites ulcérations rétroclaviculaires gauches.

Indication chirurgicale de PNO extra-pleural.

*

**

Dans la tuberculose pulmonaire non collabée, en dehors de formes maintenant bien définies : infiltrats récents et formes infiltratives diffuses, tubercules miliaires, la streptomycine ne paraît ne pouvoir donner dans le majorité des cas que des résultats incomplets.

C'est la streptomycothérapie à « objectif limité » de Pierre BOURGEOIS, GENEVRIER et VIC-DUPONT qu'il faut savoir souvent entreprendre parce qu'elle permet de « franchir une étape » en agissant sur un symptôme ou un groupe de symptômes, transformant dans un

pourcentage intéressant de cas un incurable en malade curable.

Il faut savoir aussi ne demander à la streptomycine que ce qu'elle peut donner et, une fois le résultat maximum obtenu, passer la main aux autres moyens de traitement antituberculeux...

CHAPITRE III

STREPTOMYCINE ET COLLAPSOTHÉRAPIE

L'utilisation de la streptomycine associée au pneumothorax artificiel peut se faire dans différentes conditions suivant qu'il s'agit de préparation au collapsus, d'association à celui-ci ou du traitement des complications qui viennent en troubler le cours.

Avant le collapsus.

Y a-t-il concurrence entre pneumothorax et streptomycine ? Faut-il les associer systématiquement ?

Pour une réponse affirmative à la première question, semblent plaider les résultats déjà signalés que nous avons obtenus dans les infiltrats récents, excavés ou non, et qui se sont révélés tout à fait favorables.

La question peut être facilement résolue pour les infiltrats non ulcérés qui seront toujours traités par la streptomycine. Mais les infiltrats récents ulcérés étaient auparavant avant tout justiciables de la collapsothérapie médicale dont ils constituaient les meilleures indications. Faut-il réduire ces indications au profit de l'antibiotique ? L'opinion générale semble répondre par la

négative. La cicatrisation radiologique durable des cavernes par la streptomycine, nous l'avons vu, étant rare, le collapsus semble donc préférable.

C'est la même impression qui se dégage des travaux américains, à savoir que la streptomycine ne diminuerait pas les indications du pneumothorax : ceux-ci ont depuis longtemps noté en effet, après un traitement streptomycinique, la fréquence des réveils ultérieurs et la possibilité de réouverture des cavernes.

Loin de réduire les indications du pneumothorax, la découverte de l'antibiotique n'a pu que les étendre.

Dans les formes unilatérales d'abord, par son action de résolution sur les éléments congestifs ou les lésions évoluant de façon aiguë, pour lesquels le collapsus ne pourrait être entrepris sans danger ; et, dans les cas de « lobite dépassée », par la réduction de lésions encore trop étendues pour pouvoir être collabées.

Par son action aussi sur l'état général, la fièvre ou les signes d'intoxication.

La streptomycine a pour résultat un « vieillissement accéléré » des lésions et permet de réduire au minimum cette période d'attente et de mise au repos qui avaient pour but la régression des manifestations congestives et la reprise de l'état général.

Ainsi les formes aiguës se transforment en subaiguës, ces dernières en chroniques, mais aussi « il ne faut pas se perdre dans une attente prolongée qui peut devenir dangereuse » (GERNEZ-RIEUX).

La cure par l'antibiotique sera limitée à la fois dans ses prétentions : résultat presque toujours incomplet, et dans le temps : un mois environ.

D'autre part, dans les cas d'atteinte bilatérale avec prédominance d'un côté, la streptomycine permettra

d'instituer rapidement un pneumothorax sur le poumon le plus atteint en agissant sur les lésions d'essaimage bronchogène controlatéral.

Lorsque l'atteinte est bilatérale et symétrique, on institue un traitement à la streptomycine lorsque le collapsus uni ou bilatéral est impossible d'emblée.

Faut-il faire systématiquement l'association pneumothorax-streptomycine ?

MATTEI et ses collaborateurs semblent la préconiser et instituent de véritables « cycles de cure » ainsi conçus :

D'abord une préparation de dix à quinze jours par la streptomycinothérapie à la dose quotidienne de 2 grammes. Celle-ci a pour résultats les effets locaux et généraux que nous décrivions plus haut.

Vers le quinzième jour, on crée un pneumothorax, la streptomycine étant poursuivie jusqu'à une dose totale de 250 à 300 grammes en une cure ininterrompue associée aux insufflations.

Enfin, dans une dernière phase, le malade part au grand air pour une cure de consolidation.

Cette méthode nous semble avoir son utilité seulement dans les cas où le pneumothorax ne pourrait être créé sans faire courir des risques de complications, à savoir dans les formes sérieuses par leur évolution ou leur étendue.

OBSERVATION N° VII

Mme S... Tuberculose pulmonaire ayant débuté en septembre 1948 par des signes d'imprégnation.

A la radiographie, opacités floues disséminées à gauche. Pomme-lures du lobe supérieur droit.

Streptomycine : 88 grammes du 15 janvier au 13 avril 1949.
Nettoyage à droite.

Persistance des lésions gauches.

Création d'un PNO gauche le 19 avril 1949.

Association pneumothorax-streptomycine.

Nombreuses sont les circonstances où il devient nécessaire d'associer la streptomycine à un pneumothorax déjà institué, en particulier : lorsque survient une bilatéralisation ; lorsque les lésions détendues ne réagissent pas ou réagissent mal à un collapsus pourtant complet ; lorsque se produit, surtout après une section de brides, un soufflage cavitaire ; lorsque, enfin, surviennent les redoutables complications pleurales par infection tuberculeuse de la plèvre.

1° Bilatéralisation au cours du pneumothorax thérapeutique.

Nous avons insisté, à propos de la tuberculose ulcéro-caséuse, sur l'apparition de ces lésions métastatiques qui se font à partir d'un foyer ulcéré primitif dans le parenchyme pulmonaire sous-jacent ou dans le poumon opposé.

Cette atteinte secondaire du poumon opposé ou bilatéralisation est fréquente au cours du pneumothorax (25 %).

Elle survient en général assez tôt (premières années) dans le cours du pneumothorax et se produit surtout lorsqu'il existe dans ce poumon des lésions mal éteintes ; fausse bilatéralisation ; ou lorsque le foyer collabé ne l'est qu'incomplètement ; ou parfois simplement, par suite d'une défaillance du terrain : grossesse, surmenage, troubles endocriniens ou affection intercurrente.

Elle se traduit radiologiquement, comme toute poussée de tuberculose, par l'apparition d'un foyer nou-

veau : lobite, image d'infiltrat ulcéré ou non, îlots nodulaires.

Cliniquement, la bilatéralisation peut demeurer complètement silencieuse ou s'accompagner de symptômes divers, bruyants ou atténués.

Le traitement que l'on opposait autrefois à une telle complication était double : soit temporisation, soit pneumothorax double s'il existe une tendance destructive ou nettement évolutive. Mais on connaît d'une part les risques que comporte pour le malade une attitude d'attente même assurée par le repos, et, d'autre part, la difficulté de mener à bien l'entretien d'une double collapsothérapie, qui entraîne chez le sujet qui en est porteur un équilibre respiratoire fragile, cet équilibre pouvant être défavorablement rompu par des accidents de perforation ou des complications pleurales.

De plus, ce deuxième pneumothorax peut être impossible à créer du fait d'une symphyse pleurale déjà existante, ou dangereux du fait de lésions trop étendues ou trop évolutives, ou encore parce que l'état général du sujet s'y oppose.

Qu'il s'agisse de bilatéralisation simple et localisée pour laquelle on hésite à tenter le pneumothorax double, ou qu'il s'agisse de lésions sous plèvre symphysée pour lesquelles ce pneumothorax s'avère impossible, ou enfin de lésions à tendance évolutive et destructive pour lesquelles il devient dangereux, la streptomycine constitue un traitement efficace, héroïque, et à vrai dire les lésions de bilatéralisation nous paraissent être des indications essentielles de la médication.

Nous en avons observé 11 cas à la clinique Laënnec, 7 étant des lésions cavitaires apparues dans le poumon opposé, 4 des lésions d'infiltration, congestives ou micronodulaires.

Les lésions cavitaires ont moins bien répondu au traitement ; cependant, sur 7 cas, nous avons obtenu 4 bons résultats et 3 échecs ; mais les lésions controlatérales d'infiltration ont donné 4 bons résultats sur les 4 cas observés.

OBSERVATION N° VIII

Mlle G... Début de la maladie en février 1947 par des signes d'imprégnation tuberculeuse et des hémoptysies.

Constatacion d'une tuberculose ulcérocaséuse gauche traitée par l'INO efficace.

En septembre 1948, bilatéralisation droite : infiltration sous-claviculaire droite ulcérée. Apyrexie. BK +.

Streptomycine : 50 grammes du 15 janvier au 1^{er} mars 1949.

Disparition radiologique confirmée par la tomographie de l'infiltrat et de la cavité. BK —.

OBSERVATION N° IX

Mme L... Tuberculose pulmonaire ayant débuté en mai 1948 par des troubles digestifs fébriles.

Un pneumothorax gauche est créé sur des lésions ulcéreuses du sommet. Bon résultat.

A droite, infiltration du type nodulaire étendu à tout le poumon. BK +.

Streptomycine : 90 grammes, du 24 novembre 1948 au 10 janvier 1949.

Nettoyage à peu près total des lésions nodulaires droites.

2° Lésions persistantes sous pneumothorax complet.

Dix fois, au cours du pneumothorax uni ou bilatéral, nous avons observé la persistance des lésions, soit cavités (4 fois), soit infiltrations (6 fois).

Sous l'action de la streptomycine, les infiltrations se sont améliorées 4 fois, les 2 autres cas étant des échecs complets ; les malades qui présentaient des lésions résiduelles et cavitaires ont vu celles-ci persister malgré l'antibiotique (4 échecs). Un problème se pose ici : la streptomycine est-elle capable d'influencer des lésions

collabées ? Des réponses diverses ont été données à cette question.

Pour BROCARD, THOYER et CHIOFFEL, la streptomycine peut agir. « Quelles que soient les conditions de la vascularisation du poumon collabé, disent ces auteurs, ces perturbations ne suffisent pas à empêcher d'une façon constante l'action de la streptomycine injectée par voie générale ». De même pensent ISEMEIN et ses collaborateurs pour qui l'association de la streptomycine et de la collapsothérapie est particulièrement intéressante, car les accidents de celle-ci deviennent plus rares. Mais Pierre BOURGEOIS et J. FAUVET ont observé des résultats thérapeutiques paradoxaux : nettoyage de lésions controlatérales sans modification des lésions détendues par pneumothorax et les attribuent à une modification complète de la circulation dans le poumon collabé : réduction considérable alors même que le collapsus est modéré.

Ce que nous avons observé nous incite à penser que tout de même la streptomycine agit sur des lésions persistantes sous pneumothorax, dans les mêmes conditions que dans la tuberculose non collabée (cavernes pas modifiées) puisque nous avons obtenu des améliorations réelles de lésions jusque-là non influencées.

Si nous relisons cependant le chapitre du traité de DUMAREST sur « La pratique du pneumothorax thérapeutique », qui étudie l'action de ce dernier sur les fonctions du poumon, nous voyons que le pneumothorax « entraîne une diminution globale de l'irrigation sanguine », plus marquée dans les zones malades.

Mais si la quantité de sang qui circule est moins abondante, celui-ci garde le même rythme de cheminement : « l'adaptation de la circulation au collapsus est

parfaite, et l'on peut conclure que la fonction sanguine est conservée ». Nous pourrions en déduire que l'association streptomycine-pneumothorax peut être intéressante lorsque l'efficacité de celui-ci se révèle insuffisante, mais mieux vaut, lorsque c'est possible, en raison d'une réduction éventuelle de la circulation sanguine pulmonaire, laisser se faire librement l'apport de l'antibiotique au niveau des lésions : on commencera donc le traitement à la streptomycine deux ou trois semaines avant la création du pneumothorax.

3° *Le soufflage cavitaire.*

Au cours du pneumothorax, et particulièrement après une section de brides qui a, par la libération brutale du moignon, favorisé la bascule des lobes pulmonaires, on peut voir se produire le soufflage cavitaire.

Sous l'influence des efforts de toux, et par un mécanisme de soupape, la cavité se remplit d'air peu à peu, augmente de volume, repoussant au devant de sa paroi les lésions péri-cavitaires. Ainsi risque de se produire, lorsque la cavité est suffisamment corticale et qu'on n'intervient pas à temps, une rupture de celle-ci dans la plèvre et une pleurésie purulente consécutive.

Les traitements opposés jusqu'ici à cette ballonnisation sont variés. Ils sont tout d'abord d'ordre médical : utilisation d'anti-spasmodiques locaux ou généraux (atropine, paraminan).

On trouve ensuite la faradisation, préconisée par J. BRAILLON, ou les tentatives de désobstruction bronchique par la bronchoscopie. Enfin, si aucune de ces méthodes ne se montre satisfaisante, on peut décider l'abandon rapide du pneumothorax et la substitution des méthodes chirurgicales (thoracoplastie).

Nous avons maintenant à notre disposition la streptomycine dont nous connaissons l'action remarquable sur les lésions congestives des bronches. Par la réduction de l'œdème bronchique — facteur essentiel — mais aussi par son action de résolution sur les lésions péri-cavitaires, la streptomycine est susceptible d'améliorer le pronostic de ces cavités soufflées du pneumothorax.

Nous en avons observé trois cas dans le service du professeur BALMÈS. Tous les trois ont eu un résultat heureux sous l'influence de l'association thérapeutique utilisée.

En effet, aux injections intra-musculaires d'antibiotique, on avait associé chaque fois deux ou trois séances de bronchoscopie avec attouchement de la muqueuse à l'adrénaline et aspiration des sécrétions et, dans un cas, des injections intra-veineuses de Paraminan. La cure décline sera préconisée aussi pendant un certain temps.

OBSERVATION N° X

M^{lle} G... Tuberculose pulmonaire ulcérocaséuse ayant débuté en octobre 1948 par un épisode fébrile.

PNO gauche complété par section de bride en février 1949.

Gros soufflage cavitaire avec réduction importante de la bande de parenchyme intercavitopleural.

Menace de perforation pleuropulmonaire.

Streptomycine : 70 gr. intramusculaire du 20 février au 30 avril 1949.

Deux séances de bronchoscopie à quelques jours d'intervalle.

Réduction importante de la cavité. Température redevenue normale. Reprise de l'état général.

Quelle est la part dans le résultat de chacun des moyens utilisés ? Nous pouvons dire que si la bronchoscopie représente le traitement d'urgence par le rétablissement immédiat de la perméabilité bronchique par l'adrénaline et la suppression des mucosités purulen-

tes, la streptomycine est un véritable traitement de fond par son action constante et définitive sur la bronche, en même temps que le moyen de prévenir le retour des mêmes accidents.

4^o *Les pleurésies purulentes du pneumothorax.*

Les pleurésies purulentes du pneumothorax peuvent faire suite à la longue à une pleurésie séro-fibrineuse traînante avec transformation progressive du liquide ou, au contraire, peuvent être des pleurésies purulentes d'emblée par inoculation directe de la plèvre après fissuration ou perforation pleuro-pulmonaire, ou évolution d'un tubercule pleural.

Le pronostic est plus grave dans ce deuxième cas, mais de toute façon l'existence d'une suppuration pleurale, aiguë ou chronique, expose le malade à des dangers d'ordre général : intoxication grave, amylose ; d'ordre local : vomiques, ensemencement pulmonaire...

Le traitement opposé à cette grave complication était habituellement : soit ponctions intermittentes avec lavages pleuraux, soit pleurotomie à minima avec aspiration continue ou discontinue, et terminaison habituelle par thoracoplastie et pleurectomie étendues.

Aussi at-il paru logique d'opposer la streptomycine à cette localisation du bacille tuberculeux.

Mais ici, il est préférable d'associer, ou même de substituer, les injections locales à la voie intra-musculaire. On utilise la voie intra-pleurale seule quand l'atteinte pleurale domine la scène, et la voie intra-musculaire lorsque la lésion pulmonaire qui a donné naissance à la pleurésie conserve son potentiel évolutif.

Quelle est l'action de la streptomycine ainsi utilisée ? Elle exerce d'abord des effets locaux : on assiste assez souvent en effet à la transformation du liquide que l'on

peut suivre par des examens cytobactériologiques espacés. Celui-ci se fluidifie, perd de sa virulence, tandis que les bacilles se raréfient puis disparaissent.

Au total, la poche pleurale se réduit par réexpansion du poumon et symphyse pleurale ascendante.

La streptomycine exerce ensuite, comme toujours, une action générale, action eutrophique par stimulation des moyens de défense de l'organisme, reprise de l'appétit et du poids.

Des échecs ont néanmoins été observés, les raisons peuvent en tenir au germe : existence d'une streptomycino-résistance ; à la composition physico-chimique du liquide rendu acide par la présence des amino-acides provenant de la désintégration tissulaire ; enfin à l'importance et à l'évolutivité des lésions pulmonaires sous-jacentes : nature de la perforation.

Pour conduire au mieux le traitement, il est préférable d'associer toujours aux injections intra-pleurales la streptomycine par voie générale ; et, d'autre part, il faut essayer, par de petits lavages alcalinisants, de déterger la plèvre de son caséum pour favoriser l'action de la streptomycine.

Des huit cas que nous avons pu observer, un seul a été un échec complet. Nous avons enregistré déjà une guérison et, dans tous les autres cas, des améliorations d'importance plus ou moins accusée, sous la dépendance surtout de l'état pulmonaire du malade.

Les effets généraux ont manqué chez deux malades.

*
**

Quelles conclusions tirer de l'étude, au cours de ce chapitre, de la contribution apportée par le streptomycine à la collapsothérapie médicale ?

L'antibiotique ramène à celle-ci des cas qui paraissent devoir lui échapper, peut s'associer à elle lorsque son efficacité s'avère insuffisante, est mise à son service pour prévenir ou traiter certaines de ces complications.

Les indications du pneumothorax artificiel restent intactes : la streptomycine sera le plus souvent utilisée comme adjuvant en élargissant ses indications et en en facilitant la pratique.

CHAPITRE IV

STREPTOMYCINE ET CHIRURGIE DE LA TUBERCULOSE

L'existence, au cours de la primo-infection, de réactions pleurales fugaces, la fréquence relative des pleurésies séro-fibrineuses de la période secondaire, l'évolution sous-pleurale de foyers tuberculeux actifs au cours de la tuberculose pulmonaire chronique enfin, font que dans un grand nombre de cas, par suite de symphyses pleurales attendues ou inattendues, l'institution d'un pneumothorax artificiel devient impossible. Il faut alors avoir recours à la gamme, de plus en plus riche, des procédés chirurgicaux à l'heure actuelle à notre disposition : thoracoplastie, pneumothorax extrapleurale, exérèses, qui chacun, dans leur domaine, donnent des guérisons plus nombreuses chaque jour.

Un certain nombre de problèmes se présentent pour cela à nous, que nous essaierons de résoudre simplement.

Nous passerons rapidement sur les interventions de chirurgie générale chez les tuberculeux pulmonaires : ulcère gastrique, appendicite qui, dans les cas où la stabilisation est imparfaite, peuvent amener une reprise

évolutive ou une localisation nouvelle et nécessitent par conséquent l'emploi de la streptomycine.

Le plan de ce chapitre s'ébauche de lui-même : le rôle de l'antibiotique avant l'acte chirurgical, son utilisation per-opératoire, son rôle dans les complications post-opératoires.

La streptomycine devant les indications d'une intervention chirurgicale.

Disons tout de suite qu'il n'est pas question d'association systématique. On pourrait être tenté d'y penser en raison de la très grande sécurité que l'antibiotique confère à l'acte chirurgical.

Mais il semble plus logique, lorsque l'indication chirurgicale est favorable, par la topographie, la forme et l'évolutivité des lésions, de conserver cette arme précieuse au cas où une complication viendrait à se produire.

Les malades qui peuvent bénéficier de la streptomycine sont de deux sortes. D'abord, ceux que l'on pourrait appeler les « récupérés » de la chirurgie thoracique, c'est-à-dire ceux qui, parce que leurs lésions pulmonaires sont trop évolutives, ou par suite d'ensemencements bronchogènes répétés, ou parce qu'ils sont porteurs d'une tuberculose grave d'emblée par son début aigu ou sa grande extension, ont dépassé les possibilités chirurgicales.

Nous avons vu l'action favorable de la streptomycine sur toutes les lésions nodulaires ou les lésions métastatiques de bilatéralisation, sur les poussées évolutives récentes, et on peut bien penser que son utilisation per-

mettra au malade de retrouver « l'heure chirurgicale » après réduction notable de ces lésions et reprise de l'état général.

Ces malades, dont l'amélioration était confiée jusqu'à maintenant à la cure sanatoriale — dont il ne faut certes pas méconnaître les bienfaits, mais qui, aussi, ne peut pas tout faire — deviennent, dans un certain nombre de cas, opérables et voient s'accroître ainsi leurs chances de guérison.

Ainsi, la streptomycine est un appoint indiscutable pour la chirurgie puisqu'elle permet un *élargissement de ses indications*.

Un deuxième groupe de malades est celui des « cas-limite ». Il suffit de reprendre l'ouvrage de D. LEFOYER et E. DELBECQ sur « Les cas-limite du traitement chirurgical de la tuberculose pulmonaire » pour voir la difficulté, l'incertitude aussi, qui dominent les indications.

L'étude clinique de ces cas-limite est vaste. Mais la fréquence de ceux-ci nous oblige à nous y arrêter un instant.

Ce sont d'abord des malades dont l'indication chirurgicale est rendue incertaine par une activité persistante des lésions, activité qui se manifeste par une fièvre prolongée, tenace ; l'existence d'une expectoration abondante qui traduit des lésions sécrétantes et par conséquent dangereuses pour les suites opératoires ; la constatation d'hémoptysies répétées.

Ensuite, l'étude radiologique permet de constater, soit un foyer lésionnel extensif ou agrandi par une importante réaction péri-focale, soit l'existence de lésions à distance par réviviscence d'un foyer ancien ou apparition d'un foyer nouveau.

Enfin, c'est l'état général d'un sujet trop amaigri, trop intoxiqué ou trop âgé qui risque de faire différer la décision.

La streptomycine, par son action de refroidissement et de réduction sur les foyers actifs, par l'élimination des foyers à distance, enfin par son action bienfaisante sur l'état général et les signes généraux, permettra de poser l'indication avec plus de certitude et diminuera les craintes de complications post-opératoires qui sont plus à redouter dans ces cas-limite. Le malade se retrouve placé dans les conditions normales d'opérabilité. *L'indication se trouve « normalisée ».*

La streptomycine permet en particulier d'éviter dans certains cas la création d'un pneumothorax contro-latéral dit « de sécurité ».

La technique du traitement sera différente suivant qu'il s'agit d'un malade du premier ou du deuxième groupe. Dans le premier cas, la streptomycine sera utilisée de façon prolongée, jusqu'à ce que le malade en ait retiré le bénéfice maximum.

Dans le deuxième, au contraire, on utilise l'antibiotique pendant un mois à six semaines, à cheval sur l'acte opératoire. Ainsi, les essaimages post-opératoires, avec généralisation plus ou moins lointaine, et les ensemencements de voisinage sont bloqués à leur source.

Il s'agit d'un « traitement de couverture » (P. SIMONIN) que l'on emploiera plus volontiers pour l'extra-pleurale que pour la thoracoplastie.

Ainsi, loin de réduire les indications de la chirurgie en tuberculose pulmonaire, la streptomycine, soit en y amenant des malades jusque là inopérables, soit en

procurant une sécurité plus grande aux interventions sur les « cas-limite », ne peut qu'en accroître les possibilités.

Streptomycine per-opératoire.

Puisqu'il n'est pas question d'une utilisation systématique de l'antibiotique, un seul cas exige et justifie un traitement per-opératoire : c'est celui d'une intervention d'exérèse pour une lésion tuberculeuse.

En dehors de ses autres complications qui paraissent moins redoutables : empyème tuberculeux, ulcération tuberculeuse de la bronche dont la meilleure prophylaxie est une suture soigneuse de celle-ci, l'exérèse en tuberculose fait surtout courir des risques d'évolution, homolatérale ou controlatérale dans les cas de lobectomie, controlatérale lorsqu'une pneumectomie a été réalisée. Cette évolution est le fait, ou d'un ensemencement bronchique per-opératoire ou de la réactivation immédiate ou tardive de foyers tuberculeux éteints.

Pour parer à ces dangers, l'utilisation de la streptomycine est indispensable : un gramme et demi quinze à vingt jours avant et après l'intervention.

Son action est moins complète contre la réactivation de foyers anciens que contre l'apparition de foyers nouveaux.

Complications post-opératoires.

Nous les diviserons en trois groupes : les accidents immédiats, les épanchements purulents du pneumothorax extra-pleural et les complications tardives : lésions résiduelles, apparition tardive de foyers nouveaux.

1^o *Accidents immédiats.*

Ces accidents, qui prennent assez souvent le type aigu, sont surtout des foyers pneumoniques ou des disséminations nodulaires uni- ou bilatérales.

La streptomycine est susceptible d'influencer très vite ces foyers et, en évitant leur extension ou leur caséification, permet, dans le cas d'un extra-pleural, de rétablir la marche normale du collapsus et, dans la thoracoplastie, la poursuite des interventions itératives.

Il peut s'agir aussi d'un soufflage cavitairé sous un pneumothorax extra-pleural ou après un premier temps de thoracoplastie. Comme pour le pneumothorax artificiel, il semble logique d'utiliser l'action favorable que la streptomycine exerce sur la paroi bronchique.

2^o *Les épanchements purulents du pneumothorax extra-pleural.*

Les épanchements d'origine exogène ont pratiquement disparu depuis l'utilisation systématique de la pénicilline pour faire place surtout à des épanchements purulents tuberculeux.

Ceux-ci peuvent être évités par le choix d'indications judicieuses et une technique opératoire bien conduite, portant un soin attentif à l'hémostase (épanchements favorisés par les hémorragies et la présence dans la poche extra-pleurale de masses fibrino-caillotiques).

La streptomycine joue à l'égard de ces épanchements purulents un rôle curatif, son rôle préventif restant l'action qu'elle exerce par voie générale avant l'intervention sur des lésions volumineuses ou actives.

La technique d'emploi est indiquée par D. LE FOYER d'une part, et E. BERNARD et A. MAURER d'autre part.

Ces derniers utilisent des doses de 0,30 gramme injectées *in situ* après évacuation de l'épanchement par ponction et lavage au sérum bicarbonaté. LE FOYER préconise une dose de 1 gramme injectée localement après un lavage au sérum pendant dix à quinze jours.

Des résultats en sont habituellement la stérilisation et la disparition du liquide, une reprise nette de l'état général.

Devant l'excellence des résultats obtenus, D. LE FOYER préconise la cure systématique préventive par la streptomycine : 25 à 30 grammes suffisent pour les formes peu évolutives, 50 gr. étant nécessaires pour les cavernes volumineuses et les formes évolutives.

3° Complications tardives du traitement chirurgical.

Nous en avons observé quelques cas dans le service du professeur BALMÈS.

D'abord une bilatéralisation récente après thoracoplastie, caractérisée par un infiltrat ulcéré. Sous l'action de la streptomycine, l'infiltration s'est nettoyée, mais la cavité a persisté.

Chez une autre malade, une poussée évolutive controlatérale après thoracoplastie a bien réagi au traitement.

Des lésions ulcérées ayant apparu au sommet du poumon opposé à la thoracoplastie se sont dans un autre cas partiellement améliorées.

Deux cavités résiduelles sous thoracoplastie ont été des échecs complets.

Une cavité résiduelle après pneumothorax extra-pleural a été partiellement réduite par des injections intra-pleurales d'antibiotique,

Ces résultats sont comparables à ceux que l'on observe dans la tuberculose pulmonaire non collabée ou dans l'association pneumothorax-streptomycine.

La conclusion que l'on peut apporter à ce chapitre est que le domaine primitif de la chirurgie en tuberculose reste non seulement entier, mais que nous avons vu avec la streptomycine pratiquer des interventions plus fréquentes, avec des résultats meilleurs et plus stables et une sécurité post-opératoire plus grande.

TABLEAU DES RÉSULTATS (125 CAS)

Tuberculose pulmonaire non collabée :	37 cas	Infiltrats récents 8 cas	{ 6 bons résultats 1 résultat médiocre 1 résultat partiel (tt. en cours)
		Formes pneumoniques 5 cas	{ 1 amélioration locale 1 échec complet 3 stabilisations
		Formes infiltratives diffuses 5 cas	{ 3 bons résultats 1 résultat médiocre 1 échec
		Caverne en tissu sain	{ 1 bon résultat
		Tuberculose ulcéro-ou fibrocaséuse commune 69 cas	{ Tuberculose ulc.-caséuse pure 30 cas { 9 résultats partiels 21 échecs Tuberculose av. ensemencement uni-ou bilatéral 38 cas { 25 nettoyages 13 échecs complets
Association au collapsus médical	32 cas	Bilatéralisations 11 cas	{ Cavités { 4 bons résultats 3 échecs Infiltrats : 4 bons résultats
		Lésions persistantes sous PNO 10 cas	{ Cavités : 4 échecs Infiltrats { 4 bons résultats 2 échecs
		Soufflage cavitaire 3 cas	{ 3 bons résultats
		Indications pleurales 8 cas	{ 1 échec 4 améliorations 3 en voie d'amélioration
Association à la chirurgie	6 cas	Complications de la thoracoplastie	{ Lésions controlat { Infiltrats : 1 bon résultat Cavités : 2 résultats partiels Cavités résiduelles { 2 échecs
		Complications du PNO extrapleurale	{ Cavité résiduelle { 1 résult. partiel

Chez quelques malades présentant une tuberculose ulcéro-caséuse commune, nous avons poursuivi un traitement par la streptomycine qui avait été entrepris avant l'entrée dans le service.

CONCLUSIONS

Nous avons donc relevé au total 125 observations.

Dans son association avec le collapsus médical, la streptomycine a donné d'une façon générale d'excellents résultats : 16 fois sur 27 malades traités.

Dans la tuberculose pulmonaire non collabée, 12 malades ont présenté une bonne amélioration, équivalant dans certains cas à une guérison.

Des 80 malades restant, en dehors des effets généraux qui se sont révélés à peu près constants, près de 50 % ont obtenu un résultat partiel qui permettra, dans un certain nombre de cas, de les orienter vers d'autres méthodes thérapeutiques.

La majorité des échecs sont dus aux tuberculoses ulcéro-fibreuses bilatérales étendues ou aux essaimages broncho-pneumoniques chez les tuberculeux chroniques.

*
**

Le domaine de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte est très étendu. Nous avons pu le constater en revoyant successivement ses formes de début, ses formes anatomiques particulières et surtout la multiplicité des formes de la tuberculose chronique ulcérée qui, dans les cas où elle revêt une trop grande étendue, faisait, jusqu'à l'usage de la streptomycine, le désespoir des phthisiologues et des malades.

Nous savions déjà que la streptomycine avait modifié le pronostic des tuberculoses miliaires. Celles-ci, dans leurs formes aiguës, étaient jusqu'à maintenant

presque toujours mortelles ; dans leurs formes subaiguës ou froides, elles faisaient peser sur le malade, par la persistance prolongée de foyers hématogènes, le risque d'une nouvelle dissémination et d'une localisation méningée.

Nous savions aussi qu'elle pouvait heureusement influencer l'évolution habituelle, autrefois presque toujours défavorable, des tuberculoses aiguës ; alors que maintenant un traitement par la streptomycine bien conduit les rend justiciables, dans la majorité des cas, d'une collapsothérapie qui aurait été en son absence impossible ou inefficace.

Les infiltrats précoces, les formes récentes, certaines formes cavitaires et surtout les complications du pneumothorax ont bénéficié, grâce à son utilisation, de succès plus nombreux.

Mais c'est surtout sur les résultats obtenus dans la tuberculose pulmonaire « chronique » commune que nous voudrions insister.

Soulignons d'abord qu'un traitement bien appliqué, avec des doses modérées et pendant une durée de temps raisonnable, ne présente en lui-même aucun risque.

Faut-il penser que la crainte de l'apparition d'une streptomycino-résistance, avec les risques encore problématiques qu'elle fera courir dans l'avenir aux sujets contaminés par les nouvelles races, peut freiner l'utilisation de l'antibiotique ?

Certainement pas. Son existence n'est certes pas niable, mais il peut y avoir loin aussi du laboratoire à la clinique.

Jamais la crainte d'une sulfamido-résistance ou d'une pénicillino-résistance n'a empêché un emploi judicieux, mais aussi très large, de ces antibiotiques.

Ne pouvons-nous pas compter sur un avenir prochain pour nous apporter, soit de nouveaux antibiotiques, soit simplement des composés susceptibles de prolonger l'action de la streptomycine en évitant l'apparition d'une résistance des germes ?

Jusqu'ici, une distinction pouvait être faite entre les malades curables, traités le plus souvent par la cure sanatoriale, le pneumothorax artificiel ou les méthodes chirurgicales, et les malades dits « incurables ».

« Il ne doit plus exister, dit MATTEI, de tuberculeux officiellement incurables ».

Et c'est, à notre avis, un des grands progrès dus à la streptomycine d'avoir, en dehors de son action héroïque dans des cas bien déterminés, fait reculer les limites de l'incurabilité.

Le temps n'est pas si loin où l'on abandonnait à son sort, avec quelques injections calciques ou tout autre médication d'action incertaine, un malade que nous voyons aujourd'hui, grâce à la streptomycine, reprendre le dessus.

Avec l'aide de l'antibiotique, celui-ci devient capable d'éliminer ses toxines, de renforcer ses défenses, d'amorcer au niveau de ses lésions pulmonaires des nettoyages radiologiques. Il peut franchir avec un minimum de dommages le cap autrefois si dangereux d'une poussée évolutive. Et arriver enfin parfois peu à peu à supporter l'application des thérapeutiques déjà utilisées.

Autant de résultats inconnus jusqu'à maintenant et que la streptomycine nous permet maintenant de connaître.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMAND-DELILLE M.-P. — A propos du traitement streptomycinique des granulies. *La Vie médicale*, n° 3, mars 1949.
- BARIÉTY et LESOBRE. — La streptomycine dans le traitement du ballonnement cavitare. *Bull. Acad. nat. Méd.*, 36, 1948.
- BÉRARD M. et P. JUTTIN. — Streptomycine et chirurgie de la tuberculose pulmonaire. *Journal de médecine de Lyon*, 20 décembre 1948.
- BERNARD E., KREIS, A. LOTTE et MIGNOT. — Sur la streptomycine appliquée au traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte (forme miliaire exceptée). *Bull. Acad. nat. Méd.*, 33, 1948.
- BERNARD E., LOTTE A. et WEILL J., avec MONOD R., MATHEY et MONOD O. — Sur les indications diverses et les modalités d'emploi de la streptomycine en association avec la collapsothérapie chirurgicale. *Rev. Tub.*, n° 1-2, 1949.
- BERNARD E., MAURER A., MATHEY J. et OUSTRIÈRES G. — Note sur le traitement des pleurésies tuberculeuses de l'extra-pleural par la streptomycine. *Rev. Tub.*, n° 1-2, 1949.
- BOURGOIS P. et ses collaborateurs. — Rôle des facteurs psychiques et particulièrement de la suggestion dans l'action des médications anti-tuberculeuses. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 3 décembre 1948.
- BOURGOIS P. et FAUVET J. — Essai d'explication anatomique de certains échecs de la streptomycine chez les tuberculeux pulmonaires. *Ibid.*
- BOURGOIS P., GENEVRIER R. et VIC-DUPONT. — La streptomycothérapie à « objectif limité » chez les tuberculeux pulmonaires. *Sem. Hôp. Paris*, n° 77, 1948.
- BRILLE D. — Etat actuel du traitement de la tuberculose par la streptomycine aux Etats-Unis. *Presse médicale*, 16 oct. 1948.
- BROCARD H., GRIVAUX M. et BASSET G. — Action de la streptomycine sur les tuberculoses aiguës. *Rev. Tub.*, n° 1-2, 1949.
- BROCARD, THEYER et CHOFFEL. — Sur les indications et les résultats de la streptomycothérapie au cours du traitement de la tuberculose par le pneumothorax intra-pleural. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 10 décembre 1948.

- CANNAVO L. — Observations cliniques sur le traitement de la tuberculose par la streptomycine. *Sem. Hôp. Paris*, n° 96-26 décembre 1948.
- DESPEIGNES et DESPIERRE. — Cavernes et streptomycine. *Journées de phthisiol.*, Lyon, 6-7 novembre 1948.
- DUFOURT A. et H. DESPEIGNES. — Un an de streptomycinothérapie à la clinique de la tuberculose de Lyon. *Journal méd. Lyon*, 20 décembre 1948.
- GERNEZ-RIEUX H., BRETON A. et DELWAULLE P. — Limites et dangers du traitement de la tuberculose par la streptomycine. *Concours médical*, 30 avril 1949.
- GIRARD A. — La chimiothérapie antituberculeuse. Progrès récents et promesses d'avenir. *Sem. des Hôp. de Paris*, n° 9, 1948.
- ISEMEIN, TARANGER, GRÉGOIRE, PUJOL R. et CARMIGNAN G. — Premier de sept mois de streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire non granulique. *Concours médical*, 26 mars 1949.
- JOLY H. — Streptomycine et chirurgie de la tuberculose pulmonaire. *Presse médicale*, 23 octobre 1948.
- LE FOYER, BERTHEAU, PERVES et SABIANI. — Les épanchements purulents tuberculeux du pneumothorax extra-pleural. *Rev. Tub.*, n° 1-2, 1949.
- LOUBEYRE J., FARKAS E. et GONON J. — Pleurésies purulentes de la collapsothérapie et streptomycine. *Algérie médicale*, mars 1949.
- LOUBEYRE J., FARKAS E. et PÉLICIER M. — Streptomycine et caverne ballonnée du pneumothorax thérapeutique. *Ibid.*
- MATTEI Ch. — Notes pratiques sur l'emploi de la streptomycine chez l'adulte. *Concours médical*, 26 mars 1949.
- MATTEI Ch., BALOZET P. et MATTEI C. — Streptomycine et pneumothorax associés dans le traitement précoce de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Ibid.*
- MATTEI, TRISTANI, BARBE, MATTEI C. et GÉRARD. — L'ictère au cours du traitement par la streptomycine. *Bull. Acad. nat. Méd.*, 3 mai 1949.
- MEYER A. et GALLAND R. — Notions préliminaires sur la streptomycino-résistance. *Rev. Tub.*, n° 1-2, 1949.
- Official Memorandum* (Ministère de la Santé). *The Lancet*, 12 fév. 1949.
- PARAF M. — Etude de l'acide para-aminosalicylique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Sem. Hôp. de Paris*, n° 9, 1948.

PFUETZE Karl-H., MARJORIE S. et PYLE M. — *Journal of the Amer. med. assoc.*, mars 1949, vol. 139, n° 10.

PIÉCHAUD F., FRÉOUR P. et NAPPEE J. — Efficacité de la streptomycine sur les cavernes pulmonaires. *Journées phtisiol.*, Lyon, 6-7 novembre 1948.

Presse Médicale. — Numéro consacré aux premiers résultats en France de la thérapeutique par la streptomycine (21 février 1948).

RAVINA A. — Un nouveau progrès de la chimiothérapie antituberculeuse. *Presse médicale*, 16 avril 1949.

SIMONIN P. — La streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Directives et possibilités. *Revue médicale de Nancy*, 1^{er}-15 janvier 1949.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.	7
-----------------------	---

CHAPITRE PREMIER

Les problèmes posés par la technique du traitement.	11
La posologie.	11
La toxicité — Les accidents.	14
La streptomycino-résistance.	16
Les associations médicamenteuses.	18

CHAPITRE II

La streptomycine dans la tuberculose pulmonaire non collabée.	22
Effets généraux de la streptomycine.	22
Action sur les infiltrats récents.	24
Action sur les tuberculoses infiltratives diffuses.	25
Action sur les tuberculoses pneumoniques.	26
Action sur la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse ou fibro-caséeuse commune.	28

CHAPITRE III

Streptomycine et collapsothérapie.	37
Avant le collapsus.	37
Association pneumothorax-streptomycine.	40

CHAPITRE IV

Streptomycine et chirurgie de la tuberculose.	49
La streptomycine devant les indications d'une inter- vention chirurgicale.	50
Streptomycine per-opératoire.	53
Complications post-opératoires.	53
Tableau des résultats.	57
Conclusions.	58
Bibliographie.	61

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Le traitement par la Streptomycine
de la tuberculose pulmonaire
chronique de l'adulte*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression

Montpellier, le 21 juin 1949.

Le Professeur,
G. GIRAUD

VU :

Montpellier, le 15 juillet 1949.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 15 juillet 1949.

le Recteur,

GUILLON

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

